

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 07 JUL 2004

WIPO PCT

REPLACED BY
ART 34 AMDT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0000053415	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03615	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.04.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.04.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D233/32		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Mathys, E Tel. +49 89 2399-8596 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-7 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 eingegangen am 17.04.2004 mit Schreiben vom 15.04.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1,2,4, 9,10 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 3,5-8 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-10 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Neuheit

(D1) WO-A-01/04098 offenbart die Herstellung von chiralen Imidazolidin-2-onen gemäss vorliegender Formel (I) durch Umsetzung von Verbindungen gemäss vorliegender Formel (II) mit Harnstoff in Gegenwart eines Ammoniumsalzes bei einer Temperatur von z.B. 160 bis 190°C und in Gegenwart eines polaren bzw. aprotischen Lösungsmittels, wie z.B. Chlorbenzol (siehe Seite 3, Zeilen 23 und 24).

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1, 2, 4, 9 und 10 ist somit nicht neu und erfüllt daher nicht die Forderung gemäss Art. 33(2) EPC.

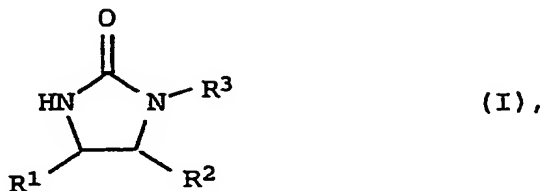
Es wird darauf hingewiesen, dass die vorliegende Formulierung gemäss Hauptanspruch nicht ausschliesst, dass, wie gemäss D1, das Lösungsmittel während der Umsetzung abdestilliert und die Reaktion in einer Schmelze zu Ende geführt werden könnte; die Polarität des Lösungsmittels ist nicht näher definiert, sodass Chlorbenzol eindeutig eingeschlossen ist.

Erfinderische Tätigkeit

Aus D1 und (D2) CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, Bd. 126, 1993, Seiten 2663-2673, lässt sich nicht herleiten, dass die Reaktion mit Vorteil in Gegenwart von N-Methylpyrrolidon und eines Protonenlieferanten einer Säure mit einem pKs-Wert unter 3 durchgeführt werden könnte. Ein entsprechend präzisierter Hauptanspruch wäre deshalb neu und erfinderisch.

Patentansprüche

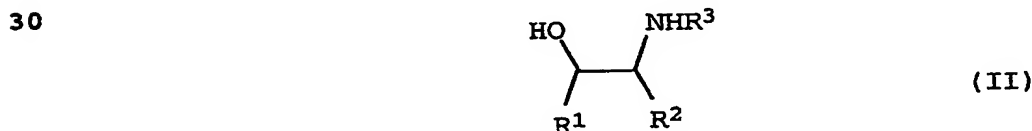
1. Verfahren zur Herstellung von chiralen Imidazolidin-2-onen
5 der allgemeinen Formel I



worin

- 15 R¹ für C₁-C₈-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, einen mit C₁-C₆-Alkyl-, Halo-, Nitro-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylmercapto- oder CF₃-substituierten Phenylrest, Naphthyl- oder einen mit C₁-C₆-Alkyl-, Halo-, Nitro-, C₁-C₆-Alkoxy- oder CF₃-substituierten Naphtkylrest steht,
- 20 R² für C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkenyl-, Cyclohexyl-, Phenyl- oder einen Phenyl-C₁-C₆-alkylrest, der mit einem Nitro-, C₁-C₆-alkoxy-, Methylendioxi- oder CF₃-Rest substituiert sein kann, steht und
- 25 R³ für C₁-C₁₂-Alkyl-, C₁-C₈-Alkenyl-, Cyclohexyl-, Phenyl- oder einen mit C₁-C₆-Alkyl-, Halo-, Nitro-, C₁-C₆-Alkoxy-, Methylendioxi-, Dialkylamine- oder CF₃-substituierten Phenylrest steht,

durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II
oder deren Salz



- 35 worin R¹, R² und R³ die oben stehende Bedeutung haben,

mit Harnstoff in Gegenwart eines Ammoniumsalzes, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart eines polaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird, und dass die
40 Umsetzung in Lösung bei Temperaturen von 170 bis 190°C erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein aprotisches Lösungsmittel verwendet wird.

45

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als organisches Lösungsmittel N-Methylpyrrolidon eingesetzt wird.
- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Phenyl und R^2 und R^3 für Methyl stehen.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Protonenlieferanten durchgeführt wird, wobei als Protonenlieferant eine
10 Säure mit einem pK_s -Wert < 3 verwendet wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Protonenlieferant para-Toluolsulfonsäure
15 eingesetzt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Protonenlieferant Amidoschwefelsäuresäure eingesetzt wird.
- 20 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Protonenlieferant in Mengen von 0,05 bis 0,6 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel II, eingesetzt wird.
- 25 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der allgemeinen Formel II (1S,2R)-Ephedrin oder ein Salz davon eingesetzt wird.
- 30 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der allgemeinen Formel II (1R,2S)-Ephedrin oder ein Salz davon eingesetzt wird.

35

40

45

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/003615



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0000053415	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/003615	International filing date (day/month/year) 08 April 2003 (08.04.2003)	Priority date (day/month/year) 11 April 2002 (11.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 233/32		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 October 2003 (14.10.2003)	Date of completion of this report 06 July 2004 (06.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/003615

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-7, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1-10, filed with the letter of 17 April 2004 (17.04.2004)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/03615

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1, 2, 4, 9, 10	NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 5-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Novelty

(D1) WO-A-01/04098 discloses the production of chiral imidazolidin-2-ones according to the present formula (I) by reacting compounds according to present formula (II) with urea in the presence of an ammonium salt at a temperature of, for example, 160 to 190°C, and in the presence of a polar or aprotic solvent such as chlorobenzene (see page 3, lines 23 and 24).

Therefore, the subject matter of present claims 1, 2, 4, 9 and 10 lacks novelty and consequently does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

Attention is drawn to the fact that the present formulation according to the main claim does not exclude the possibility that, as in D1, the solvent is distilled off during the reaction and that the reaction could be completed in a melt; the polarity of the solvent is not precisely indicated, and therefore chlorobenzene is clearly excluded.

Inventive step

The fact that the reaction could advantageously be carried out in the presence of N-methylpyrrolidone and a proton

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

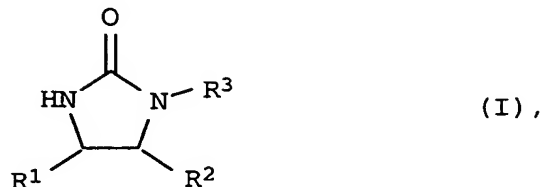
PCT/EP 03/03615

supplier of an acid with a pKs value less than 3 cannot be derived from D1 and (D2) CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, Vol. 126, 1993, pages 2663-2673. Therefore, a main claim that has appropriately been rendered more precise would be novel and inventive.

REPLACED BY
ART 34 AMDT

We claim:

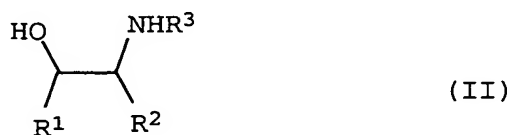
1. A process for preparing chiral imidazolidin-2-ones of the general formula I



in which

- R¹ is C₁-C₈-alkyl, cyclohexyl, phenyl, a C₁-C₆-alkyl-, halo-, nitro-, C₁-C₆-alkoxy-, C₁-C₆-alkylmercapto- or CF₃-substituted phenyl radical, naphthyl or a C₁-C₆-alkyl-, halo-, nitro-, C₁-C₆-alkoxy- or CF₃-substituted naphthyl radical,
- R² is C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, cyclohexyl, phenyl or a phenyl-C₁-C₆-alkyl radical which may be substituted by a nitro, C₁-C₆-alkoxy, methylenedioxy or CF₃ radical, and
- R³ is C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, cyclohexyl, phenyl or a C₁-C₆-alkyl-, halo-, nitro-, C₁-C₆-alkoxy-, methylenedioxy-, dialkylamino- or CF₃-substituted phenyl radical,

by reacting a compound of the formula II or the salt thereof



in which R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning,

with urea in the presence of an ammonium salt, wherein the reaction is carried out in the presence of a polar organic solvent.

2. A process as claimed in claim 1, wherein an aprotic solvent is used.

3. A process as claimed in either of claims 1 or 2, wherein N-methylpyrrolidone is employed as organic solvent.
4. A process as claimed in any of claims 1 to 3, wherein R¹ is phenyl and R² and R³ are methyl.
5. A process as claimed in any of claims 1 to 4, wherein the reaction is carried out in the presence of proton donors.
- 10 6. A process as claimed in any of claims 1 to 5, wherein an acid with a pKa of ≤ 3 is used as proton donor.
7. A process as claimed in any of claims 1 to 6, wherein para-toluenesulfonic acid is employed as proton donor.
- 15 8. A process as claimed in any of claims 1 to 5, wherein sulfamic acid is employed as proton donor.
9. A process as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the proton donor is employed in amounts of from 0.05 to 0.6 equivalent based on the compound of the formula II.
- 20 10. A process as claimed in any of claims 1 to 7, wherein (1S,2R)-ephedrine or a salt thereof is employed as compound of the formula II.
- 25 11. A process as claimed in any of claims 1 to 8, wherein (1R,2S)-ephedrine or a salt thereof is employed as compound of the formula II.
- 30 12. A process as claimed in any of claims 1 to 11, wherein the reaction takes place in solution at temperatures of from 170 to 190°C.

35

40

45

REPLACED BY
ART 34 AMDT